

G Benschin.

Mainx 1903.

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität zu Köln
Leiter: Professor Dr. Dr. E. W. Meyer zum Büschel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verlag von
Gustav Fischer
Jena
1903

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität
Leiter: Professor Dr. Dr. K.-H. Meyer zum Büschenfelde

BEDEUTUNG VON SYMPATHIKUSAKTIVITÄT UND PRESSORISCHER WIRKUNG VON
NORADRENALIN FÜR DIE BLUTDRUCKSENKENDE WIRKUNG DES DIURETIKUMS
CLOPAMID BEI PATIENTEN MIT ESSENTIELLER HYPERTONIE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der Johannes
Gutenberg-Universität in Mainz dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Günter Renschin

aus Wiesbaden

Mainz 1983

Dekan: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter: Professor Dr. Th. Philipp

2. Gutachter: Professor Dr. H. Köhler

Tag der mündlichen Prüfung:

4. JULI 1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einführung</u>	1 - 4
1.1. <u>Einleitung</u>	1
1.2. <u>Ziele und Aufgaben</u>	2
1.3. <u>Methoden</u>	3
1.4. <u>Ergebnisse</u>	4
2. <u>Physikalische Eigenschaften und Methoden</u>	5 - 15
2.1. <u>Physikalische Eigenschaften von Glas</u>	5
2.2. <u>Methoden</u>	6
2.3. <u>Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet</u>	7
2.3.1. <u>Methoden</u>	7
2.3.2. <u>Methoden</u>	8
2.3.2.1. <u>Methoden</u>	9
2.3.2.2. <u>Methoden</u>	10
2.3.2.3. <u>Methoden</u>	11
2.3.2.4. <u>Methoden</u>	12
2.3.2.5. <u>Methoden</u>	13

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1 - 4
1.1 Wirkungsmechanismus des antihypertensiven Effektes von Diuretika	1
1.2 Sympathikusaktivität, Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin und essentielle Hypertonie	2
1.3 Fragestellung	3
2. <u>Patientenkollektiv und Methoden</u>	5 - 15
2.1 Pharmakologische Eigenschaften von Clopamid	5
2.2 Patientenkollektiv	6
2.3 Untersuchungen	7
2.3.1 Ablauf der cross-over-Studie	7
2.3.2 Ablauf der Einzeluntersuchungen	8
2.3.2.1 Nebenwirkungen, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz	9
2.3.2.2 Ruheblutdruck, Serum-Natrium und -Kalium, Ruhe-Plasmanoradrenalin, Plasmanorenkonzentra- tion	10
2.3.2.3 Ergometeruntersuchung, stimuliertes Plasma- noradrenalin	11
2.3.2.4 Blutdruckwirksamkeit von exogenem Angio- tensin II und Noradrenalin	11

2.3.2.5	Noradrenalinelimination aus dem Plasma	14
2.4	Labormethoden	14
2.4.1	Bestimmung von Natrium und Kalium in Serum und Urin	14
2.4.2	Plasmanoradrenalinbestimmung	14
2.4.3	Plasmareninkonzentration	14
2.5	Statistische Auswertung	15
3.	<u>Ergebnisse</u>	16 - 31
3.1	Veränderungen von klinischen und endo- krinologischen Parametern unter Clopamid	16
3.1.1	Nebenwirkungen	16
3.1.2	Körpergewicht	16
3.1.3	Natrium- und Kaliumausscheidung im 24-h-Urin	16
3.1.4	Blutdruck und Herzfrequenz	17
3.1.5	Serum-Natrium, Serum-Kalium	19
3.1.6	Plasmareninkonzentration	19
3.1.7	Ergometeruntersuchung	20
3.1.8	Plasmanoradrenalin in Ruhe und nach Stimulation	21
3.1.9	Pressorische Dosis (pDA II) und pressorische Wirkung (pDA II ⁻¹) von Angiotensin II	23
3.1.10	Pressorische Dosis (pDNA) und pressorische Wirkung (pDNA ⁻¹) von Noradrenalin	24
3.1.11	Noradrenalinelimination	25

3.2	Abhängigkeit der Blutdruckänderungen unter Clopamid von klinischen und laborchemischen Parametern	28
3.2.1	Blutdruckänderung und Ausgangsblutdruck	28
3.2.2	Blutdruckänderung und Ergometeruntersuchung	29
3.2.3	Blutdruckänderung und Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin und Angiotensin II	29
3.2.4	Blutdruckänderung in Abhängigkeit von Plasmanoradrenalin und Plasmarenin	31
4.	<u>Diskussion</u>	32 - 41
4.1	Blutdruck	32
4.2	Wasser- und Elektrolythaushalt, pressorische Wirkung von Angiotensin II, Plasmareninkonzentration	33
4.3	Sympathikusaktivität und pressorische Wirkung von exogenem Noradrenalin	35
4.4	Noradrenalinelimination	41
5.	<u>Zusammenfassung</u>	42 - 43
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	I - V
	Tabelle 2	VI
	Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Wirkmechanismus des antihypertensiven Effektes von Diuretika

Diuretika werden seit etwa 25 Jahren in der Therapie der arteriellen Hypertonie angewandt. Sie besitzen eine spezifische antihypertensive Wirkung, sie senken den Blutdruck bei Hypertonikern, nicht aber bei Normotonikern (Freis et al. 1958). Der antihypertensive Effekt von Diuretika beruht auf einem komplexen Wirkmechanismus, der in seinen Einzelheiten bis heute nicht vollständig geklärt ist.

Initial kommt es zu einer Abnahme des Plasmavolumens und des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens (Wilson und Freis 1959), der maximale antihypertensive Effekt wird nach etwa drei Wochen erreicht (Conway und Palermo 1963). In der Literatur werden unterschiedliche Auffassungen zu der Frage vertreten, ob die initiale Verminderung des extrazellulären Flüssigkeits- und Plasmavolumens auch nach längerfristiger Diuretikatherapie noch nachweisbar ist (Hollander et al. 1958, Wilson und Freis 1959, Conway und Lauwers 1960, Tarazi et al. 1970, Lund-Johansen 1970, Shah et al. 1978).

Es gibt Hinweise darauf, daß ein Teil der blutdrucksenkenden Wirkung von Diuretika auf einer Abnahme der Empfindlichkeit des Gefäßsystems gegenüber pressorisch wirkenden Substanzen wie Angiotensin II und Noradrenalin beruhen könnte (Freis et al. 1960, Mendlowitz et al. 1960, Eckstein et al. 1964, Weidmann 1980).

1.2 Sympathikusaktivität, Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin und essentielle Hypertonie

Bei der Pathogenese der essentieller Hypertonie wurde immer wieder eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems als Mitursache des erhöhten Blutdruckes diskutiert. Dabei gilt als wichtiger Hinweis die Tatsache, daß bei Patienten mit essentieller Hypertonie der Blutdruck mit Pharmaka, die die Sympathikusfunktion auf zentraler, ganglionärer oder peripherer Ebene beeinflussen, wirkungsvoll gesenkt werden kann. Da eine direkte Messung der Sympathikusaktivität beim Menschen nicht möglich ist, wird als deren indirekter Parameter die PlasmanoradrenalinKonzentration in Ruhe und nach Ergometerbelastung gemessen (De Quattro und Chan 1972, Irving et al. 1974). Zu der Frage, ob bei Patienten mit essentieller Hypertonie gegenüber Normalpersonen erhöhte Plasmanoradrenalin Spiegel vorliegen, gibt es in der Literatur keine einheitliche Aussagen (Übersichten bei Distler et al. 1980, Goldstein 1981).

Eine erhöhte Sympathikusaktivität scheint nur dann für einen erhöhten Blutdruck von Bedeutung zu sein, wenn gleichzeitig die Blutdruckwirksamkeit der Überträgersubstanz Noradrenalin erhöht ist. Philipp et al. (1978) konnten nachweisen, daß beide Faktoren, Plasmanoradrenalin Spiegel und Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin zusammen, eine wesentliche Determinante der Blutdruckhöhe darstellen. Die Autoren beschrieben eine enge Korrelation zwischen der Kombination beider Faktoren

und der Höhe des arteriellen Mitteldrucks. Bei normotensiven Versuchspersonen bestand eine regulative inverse Beziehung zwischen dem Plasmanoradrenalin Spiegel und der Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin. In Fällen mit hoher sympathischer Aktivität war die Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin vermindert, bei niedriger Sympathikusaktivität war die Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin gesteigert. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie lag eine Störung dieser Beziehung in der Weise vor, daß Patienten mit normalen Plasmanoradrenalin-Spiegeln eine Erhöhung der Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin und Patienten mit erhöhten Plasmanoradrenalin-Spiegeln keine entsprechende Verminderung der Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin aufwiesen.

1.3 Fragestellung

Es sollte die Frage geprüft werden, welche Bedeutung die Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin bzw. deren Änderung für die blutdrucksenkende Wirkung eines Diuretikums bei Patienten mit essentieller Hypertonie besitzt.

Da zwischen Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin und Plasmanoradrenalin Spiegel eine inverse Beziehung besteht, stellt sich die Frage, inwieweit Veränderungen des einen Parameters (Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin) eine kompensatorische inverse Veränderung des komplementären Parameters (Plasmanoradrenalin) hervorruft, die den blutdrucksenkenden Effekt des

Diuretikums limitieren könnte.

Untersucht wurde die Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin und der Plasmanoradrenalin Spiegel vor und nach der Behandlung mit einem Diuretikum.

Änderung der Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin kann zum einen durch eine Änderung der Empfindlichkeit der Rezeptoren am Erfolgsorgan verursacht werden, zum anderen durch Änderungen des Metabolismus von exogenem Noradrenalin hervorgerufen werden. Bei der Prüfung der Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin wurde deshalb zusätzlich die Eliminationsgeschwindigkeit von exogenem Noradrenalin aus dem Plasma untersucht.

Da das Renin-Angiotensin-System wesentliche Bedeutung für die Blutdruckregulation besitzt und Wechselwirkungen mit dem sympathischen Nervensystem bestehen, wurde die Bedeutung des Plasmarenins und der Blutdruckwirksamkeit von exogenem Angiotensin II für die blutdrucksenkende Wirkung des Diuretikums ebenfalls geprüft. Dazu wurden die Plasmareninkonzentration und die Blutdruckwirksamkeit von exogenem Angiotensin II vor und nach der Behandlung mit einem Diuretikum untersucht.

2. Patientenkollektiv und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten ambulant, ohne daß die Patienten zur Einhaltung einer besonderen Diät angehalten wurden. Jegliche medikamentöse Therapie wurde mindestens zwei Wochen vor Beginn der Untersuchungen abgesetzt.

2.1 Pharmakologische Eigenschaften von Clopamid

In der vorliegenden Untersuchung kam das Diuretikum Clopamid zur Anwendung. Clopamid ist ein Sulfonamid-Diuretikum mit der chemischen Bezeichnung N- cis 2', 6'-Dimethylpiperdyl-(1')-3-sulfanyl-4-chlor-benzoesäureamid (Abb. 1), daß unter dem Handelsnamen Brinaldix^R, Sandoz AG seit 1964 im Handel ist.

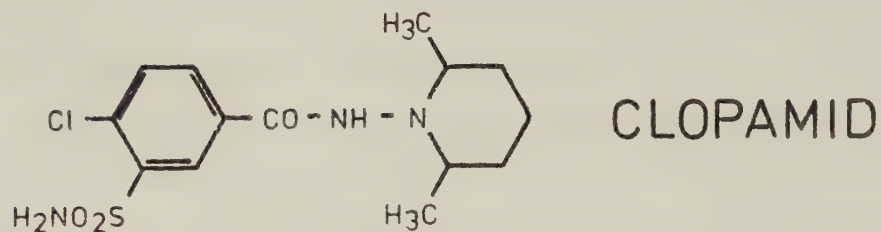


Abb. 1: Strukturformel von Clopamid (Brinaldix^R)

Ähnlich den Diuretika vom Typ der Benzothiadiazine führt Clopamid zu einer Salurese und Diurese vorwiegend durch Hemmung der Natrium- und Chloridreabsorption im distalen Tubulus der Niere (Jucker et al. 1963, Flückinger et al. 1963). Die salu-

retische und diuretische Wirkung von Clopamid setzt innerhalb von Stunden ein, erreicht ihr Wirkungsmaximum nach 12 Stunden und ist nach 24 Stunden abgeklungen (Gfeller und Siegenthaler 1966).

2.2 Patientenkollektiv

An den Untersuchungen nahmen 17 Patienten (14 Männer, 3 Frauen) mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie (EH) WHO Stadium I und II teil. Das durchschnittliche Alter betrug $33,5 \pm 8,7$ Jahre (18 - 45 Jahre). Die Patienten waren über Zielsetzung und Ablauf der Untersuchungen informiert und hatten ihre Zustimmung gegeben.

Sekundäre Hochdruckformen wurden durch Anamneseerhebung, physikalische und radiologische Untersuchungen des Patienten und laborchemische Untersuchung im Blut und Urin einschließlich der Katecholaminausscheidung ausgeschlossen.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die wiederholte Messung eines diastolischen Blutdruckes über 95 mm Hg, die an drei verschiedenen Tagen am sitzenden Patienten durchgeführt wurden.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von 125 mm Hg und darüber, einer manifesten Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen jeglicher Art und einem Serum-Kreatinin von 1,5 mg/100 ml und darüber.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Ablauf der cross-over-Studie (Abb. 2)

Nach dem therapiefreien Intervall von mindestens zwei Wochen erhielten alle Patienten für zwei Wochen ein Placebopräparat 3 mal täglich zu den Mahlzeiten.

Abschließend wurde im Rahmen eines cross-over-Vergleiches das Diuretikum Clopamid (Brinaldix^R) in einer Dosis von dreimal einer Tablette am Tag zu jeweils 5 mg zu den Mahlzeiten und der zentrale α -Rezeptorenstimulator Guanfacin (Estulic^R) in einer Dosis von dreimal einer Tablette zu 1 mg am Tag zu den Mahlzeiten jeweils vier Wochen verabreicht. 8 Patienten nahmen in der ersten Therapieperiode Clopamid (Brinaldix^R) und in der zweiten Therapieperiode Guanfacin (Estulic^R). Bei 9 Patienten wurden die Medikamente in umgekehrter Reihenfolge appliziert.

Blutdruck und Puls wurde am Ende der Placeboperiode und der beiden Therapieperioden, zum Teil auch zusätzlich ein- bis zweimal während der ersten zwei Wochen in der jeweiligen Therapieperiode gemessen. Eine Einzeluntersuchung jedes Patienten wurde am Ende der Placeboperiode und der jeweiligen Therapieperiode durchgeführt. Ferner wurden die Patienten aufgefordert, einen 24-h-Sammelurin des Vortages dieser Untersuchung, zur Bestimmung der Natrium- und Kalium-Ausscheidung mitzubringen.

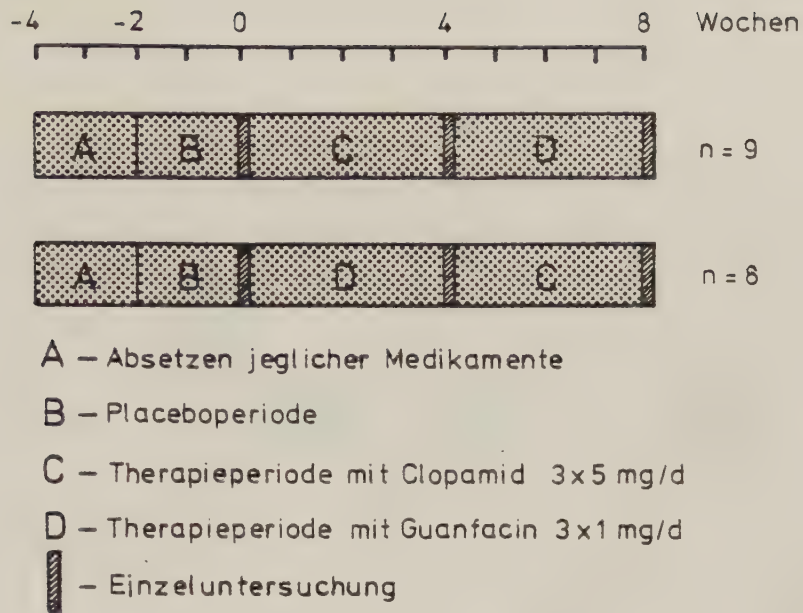


Abb. 2: Ablauf der cross-over-Studie

Durch statistische Analysen konnte eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Therapieperioden ausgeschlossen werden. Daher konnten die Daten der jeweiligen Therapieperioden gepoolt werden. Nachfolgend werden in der vorliegenden Arbeit lediglich die Ergebnisse der Therapieperiode mit Clopamid beschrieben und den Ergebnissen am Ende der Placeboperiode gegenübergestellt.

2.3.2 Ablauf der Einzeluntersuchungen (Abb. 3)

Einzeluntersuchungen wurden am Ende der Placeboperiode sowie am Ende der jeweiligen Therapieperiode durchgeführt. Der Ablauf der Einzeluntersuchungen, die am frühen Nachmittag eine Stunde nach den mittäglichen Tabletteneinnahmen begannen, ist in Abb. 3 dargestellt.

Gliederungspunkt	2 3 2.1	2.3.2.2	2 3 2.3	2 3 2.4	2 3 2.4	2 3 2.4	2 3 2.4
Zeitbedarf [min]	10	30	2	30	ca 40	30	ca 40
Untersuchungs- beginn							
Ruheperioden							
Ergometer- untersuchung							
press. Wirkung von A II und NA							
Blut- Na ⁺ , K ⁺			↑				
NA			↑	↑			
entnahmen							
Renin			↑				

Abb. 3: Ablauf der Einzeluntersuchung

2.3.2.1 Nebenwirkungen, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz

Zu Beginn der Untersuchung wurde das Körpergewicht der Patienten bestimmt und die Patienten nach Nebenwirkungen der Medikamenteneinnahme befragt.

Danach wurden die Herzfrequenz und der Blutdruck nach 3, 4 und 5 Minuten im Stehen und nach 3, 4 und 5 Minuten im Liegen bestimmt. Der Blutdruck wurde auskultatorisch mit Hilfe eines Quecksilbermanometers und einer Standardmanschette von 12 cm Breite am rechten Arm gemessen. Der diastolische

Blutdruck wurde beim Verschwinden der Korotkoff-Töne (Phase V der Korotkoff-Töne) von dem Manometer abgelesen. Aus den so erhaltenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten wurde der arterielle Mitteldruck (MAD) durch Addieren des diastolischen und eines Drittel der Blutdruckamplitude berechnet ($MAD = p_{diast.} + \frac{1}{3} (p_{syst.} - p_{diast.})$). Die angegebenen Blutdruckwerte und Herzfrequenzen stellen jeweils den Mittelwert aus den drei Messungen dar.

2.3.2.2 Ruheblutdruck, Serum-Natrium und -Kalium, Ruhe-Plasmanoradrenalin, Plasmareninkonzentration

Nach den Blutdruckmessungen im Liegen wurden den Patienten eine Verweilkanüle in die Vena cubitalis eingelegt und Elektroden für die fortlaufende EKG-Registrierung angebracht.

In einer anschließenden 30-minütigen Ruheperiode wurde am liegenden Patienten in 2-minütigen Abständen der Blutdruck auskultatorisch gemessen und die Herzfrequenz aus der fortlaufenden EKG-Registrierung ermittelt. Der Mittelwert der letzten fünf Blutdruckmessungen wurde als repräsentiver Blutdruck der Ruheperiode gewertet und für die vergleichenden Berechnungen und die Korrelations-Regressions-Analyse zugrundegelegt.

Nach dem Ende der Ruheperiode wurde dem liegenden Patienten Blut zur Bestimmung des Serum-Natriums und -Kaliums, des Ruhe-Plasmanoradrenalins und Plasmareninkonzentration entnommen.

2.3.2.3 Ergometeruntersuchung, stimuliertes Plasmanoradrenalin

Nach der Blutentnahme am Ende der Ruheperiode folgte eine 2-minütige Belastungsperiode, wobei der Patient im Liegen auf einem elektrisch gebremsten Fahrradergometer (Siemens- Elema cycle-ergometer 380) 200 Watt zu leisten hatte. Am Ende der Belastungsperiode wurde der systolische Blutdruck gemessen, die Pulsfrequenz ermittelt und Blut zur Bestimmung von Plasmanoradrenalin entnommen.

2.3.2.4 Blutdruckwirksamkeit von exogenem Angiotensin II und Noradrenalin

Nach einer weiteren 30-minütigen Ruheperiode wurde die Blutdruckwirksamkeit von exogenem Angiotensin II (Hypertensin CIBA^R) und exogenem Noradrenalin (Noradrenalinhydrochlorid Atereno1 HOECHST^R) bestimmt.

Die Patienten erhielten im Liegen Infusionen der in 5 %igen Laevulose gelösten Substanzen in einer Konzentration von 1 µg/ml Angiotensin II bzw. 10 µg/ml Noradrenalin. Die Lösungen wurden mittels einer Dauerinfusionspumpe (Braun PERFUSOR) infundiert. Während der Infusion wurde der Blutdruck in Abständen von 1 Minute mit der Arteriosonde (ROCHE 1213) gemessen. Sobald der Blutdruck ein neues stabiles Niveau erreichte wurde die Infusionsgeschwindigkeit gesteigert (durchschnittlich alle 10 Minuten). Es wurde mit der Infusion von Angiotensin II begonnen. Nach deren Beendigung folgte eine erneute 30-minütige Ruheperiode, in der der Ausgangsblutdruck wieder erreicht wurde. Danach begann die Infusion von Noradre-

nalin. Vor Beginn der Noradrenalin-Infusionsuntersuchung sowie am Ende der einzelnen Noradrenalin-Infusionsstufen wurden Blutproben zur Plasmanoradrenalin-Bestimmung entnommen.

Aus Infusionsgeschwindigkeit und Körpergewicht des Patienten wurden die pro kg Körpergewicht und Minute verabreichten Dosen berechnet. Durch graphische Auftragung dieser Dosen gegen den arteriellen Mitteldruck wurde für jeden Patienten eine Dosis-Wirkungsbeziehung gewonnen ($x = \text{Dosis/kg} \times \text{min}$; $y = \text{arterieller Mitteldruck}$). Aus der jeweiligen Dosiswirkungskurve wurde als pressorische Dosis diejenige Dosis/kg $\times$ min ermittelt, die den arteriellen Mitteldruck um 20 mm Hg über den Ausgangswert hinaus erhöhte (Abb. 4).

Im folgenden wurde die pressorische Dosis von Angiotensin II als pDA II und pressorische Dosis von Noradrenalin mit pDNA bezeichnet.

Um eine positive Größe für die Blutdruckansprechbarkeit der jeweiligen Substanz zu erhalten, wurde der reziproke Wert der pressorischen Dosis (pDA II^{-1} bzw. pDNA^{-1}) als "pressorische Wirkung" bezeichnet.

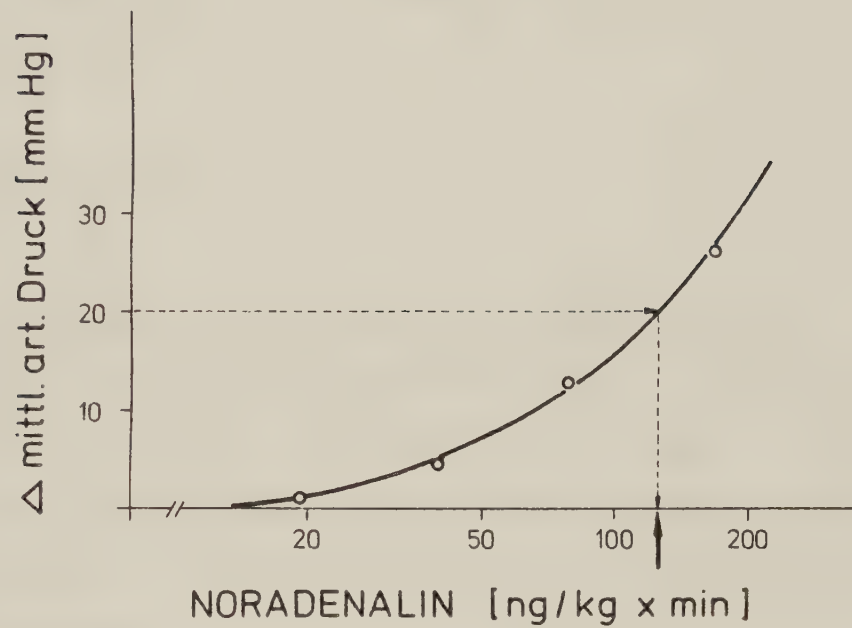


Abb. 4: Schematische Darstellung der Ermittlung von pressorischen Dosen (hier pressorische Dosis von Noradrenalin). Es wird diejenige Dosis Noradrenalin/kg $\times$ min graphisch ermittelt, die den mittleren arteriellen Druck um 20 mm Hg gegenüber dem Ausgangsblutdruck erhöht.

2.3.2.5 Noradrenalinelimination aus dem Plasma

Zur Berechnung der Elimination von Noradrenalin aus dem Plasma wurde die Dosis des infundierten Noradrenalins gegen die zugehörige Plasmanoradrenalin-Konzentration aufgetragen. Die Steilheit der so ermittelten Kurve stellt ein Maß für die Geschwindigkeit der Noradrenalinelimination aus dem Plasma dar.

2.4 Labormethoden

2.4.1 Bestimmung von Natrium und Kalium in Serum und Urin

Natrium und Kalium im Plasma und Urin wurden flammenphotometrisch in einem klinischen Routinelabor bestimmt. Die Angaben der Serum-Natrium und -Kalium-Werte erfolgt in mval/l, die Menge des Natriums bzw. Kaliums im 24 h-Urin werden in mval angegeben.

2.4.2 Plasmanoradrenalinbestimmung

Die Bestimmung des Plasmanoradrenalin erfolgte radioenzymatisch in Anlehnung an die Methode von Da Prada und Zürcher (1976). Die Angabe der Plasmanoradrenalinkonzentration erfolgt in ng/l.

2.4.3 Plasmareninkonzentration

Die Bestimmung der Plasmareninkonzentration erfolgte durch radioimmunologischen Nachweis von gebildetem Angiotensin I unter Verwendung von Reninsubstrat im Überschuß (Walter und Distler 1975). Die Plasmareninkonzentration wird in ng Angiotensin I/ml x h Inkubationsdauer (ng AI/ml x h) angegeben.

2.5 Statistische Auswertung

Es werden die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Einzelwerte angegeben ($\bar{x} \pm SD$).

Zur Beurteilung der Mittelwertunterschiede kam der t-Test für gepaarte Stichproben zur Anwendung. Die Testergebnisse werden in Form von Überschreitungswahrscheinlichkeiten (p-Werten) angegeben und sind in deskriptiver Weise zu verstehen.

Zur Beurteilung, ob zwischen zwei Variablen ein linearer Zusammenhang besteht, wurde getestet, ob die Korrelationskoeffizienten von Null verschieden sind.

3. Ergebnisse

3.1 Veränderungen von klinischen und endokrinologischen Parametern unter Clopamid (Tab. 1)

3.1.1 Nebenwirkungen

Zwei Patienten klagten über vermehrte Kopfschmerzen während der Therapieperiode mit Clopamid, eine Patientin über vorwiegend in der Nacht auftretendes Herzklopfen, ein Patient über Müdigkeit und Libidoverlust und ein weiterer Patient klagte über Übelkeit zu Beginn der Behandlung.

In keinem Fall waren die Nebenwirkungen so gravierend, daß sie zu einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung mit Clopamid führten.

3.1.2 Körpergewicht

Das Körpergewicht am Ende der Placeboperiode betrug $78,8 \pm 14,2$ kg. Am Ende der Behandlungsperiode mit Clopamid hatten die Patienten im Mittel um 1,9 kg auf $76,9 \pm 14,1$ kg abgenommen ($p < 0,001$).

3.1.3 Natrium- und Kaliumausscheidung im 24-h-Urin

Die Ausscheidung von Natrium im 24-h-Urin betrug nach der Placeboperiode 194 ± 100 mval und nach der Therapieperiode mit Clopamid 180 ± 63 mval. Die entsprechenden Werte der Kaliumausscheidung betrugen 82 ± 35 mval bzw. 80 ± 28 mval. Es ergaben sich keine statistischen Unterschiede in der Natrium- und Kaliumausscheidung nach Therapie mit Clopamid.

3.1.4 Blutdruck und Herzfrequenz

Unter Clopamid kam es nicht zu einer einheitlichen Blutdrucksenkung. In einigen Fällen blieb der Blutdruck unverändert oder stieg sogar leicht an.

Am Ende der Placeboperiode betrugen die vor Beginn der Einzeluntersuchungen gemessenen Blutdruckwerte im Stehen $159 \pm 10/108 \pm 9$ mm Hg (systolisch/diastolisch), der errechnete MAD 125 ± 7 mm Hg; nach vierwöchiger Behandlung mit Clopamid sanken die Blutdruckwerte auf $150 \pm 17/107 \pm 10$ mm Hg, der MAD auf 122 ± 9 mm Hg ab. Lediglich der Abfall des systolischen Blutdruckes war statistisch zu sichern ($p < 0,01$).

Die entsprechenden Blutdruckwerte im Liegen betrugen $157 \pm 14/98 \pm 10$ mm Hg, der MAD 118 ± 10 mm Hg, während der Placeboperiode, nach Gabe von Clopamid $149 \pm 13/96 \pm 10$ mm Hg, der MAD 114 ± 9 mm Hg. Die Veränderungen waren statistisch nicht verschieden.

Nach 30-minütiger Ruhe im Liegen sanken die Blutdruckwerte am Ende der Placeboperiode von $145 \pm 12/94 \pm 11$ mm Hg auf $135 \pm 12/90 \pm 9$ mm Hg am Ende der Clopamidperiode ab. Lediglich der systolische Blutdruck sank deutlich ab ($p < 0,05$.) Der MAD betrug 111 ± 10 mm Hg am Ende der Placeboperiode, am Ende der Clopamidperiode sank der MAD auf 105 ± 8 mm Hg ab ($p < 0,05$) (Abb. 5).

Die Herzfrequenz stieg unter allen Bedingungen während der Behandlung mit Clopamid im Vergleich zur Placeboperiode an.

Zu Beginn der Untersuchung im Stehen stieg sie von 92 ± 16 auf 107 ± 19 ($p < 0,001$), im Liegen von 81 ± 14 auf 88 ± 18 ($p < 0,05$), nach 30-minütiger Ruhe von 75 ± 13 auf 81 ± 13 Schläge/min ($p < 0,001$) an (Abb. 5).

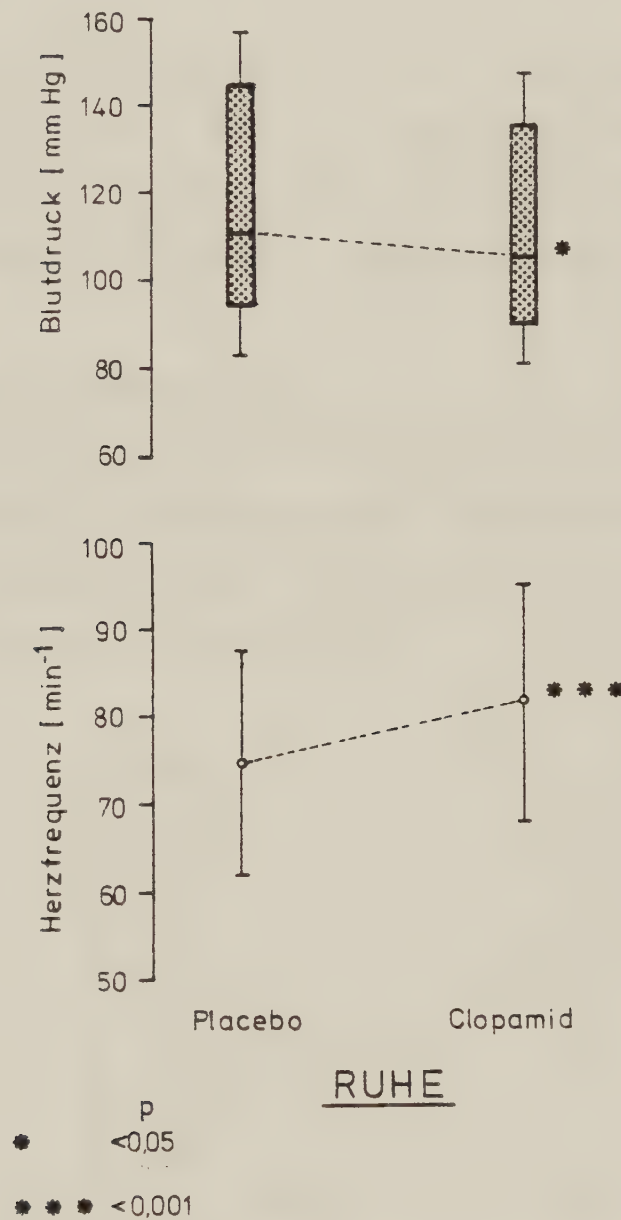


Abb. 5: Blutdruck und Herzfrequenz nach 30-minütiger Ruhe im Liegen vor und nach Behandlung mit Clopamid.

3.1.5 Serum-Natrium, Serum-Kalium

Die Serum-Natrium-Werte am Ende der Placeboperiode betrugen 141 ± 5 mval/l und am Ende der Behandlungsperiode mit Clopamid 139 ± 4 mval/l. Ein Unterschied ließ sich statistisch nicht sichern.

Die Serum-Kalium-Werte am Ende der Placeboperiode betrugen $4,2 \pm 0,46$ mval/l. Am Ende der Behandlungsperiode mit Clopamid fielen die Werte auf $3,2 \pm 0,41$ mval/l ab. Der Abfall der Serum-Kalium-Werte war statistisch erheblich ($p < 0,001$).

3.1.6 Plasmareninkonzentration

Die Plasmareninkonzentration betrug $2,8 \pm 1,9$ ng AI/ml x h am Ende der Placeboperiode. Nach Clopamidbehandlung stieg die Plasmareninkonzentration auf $9,6 \pm 5,5$ ng AI/ml x h erheblich an ($p < 0,001$) (Abb. 6).

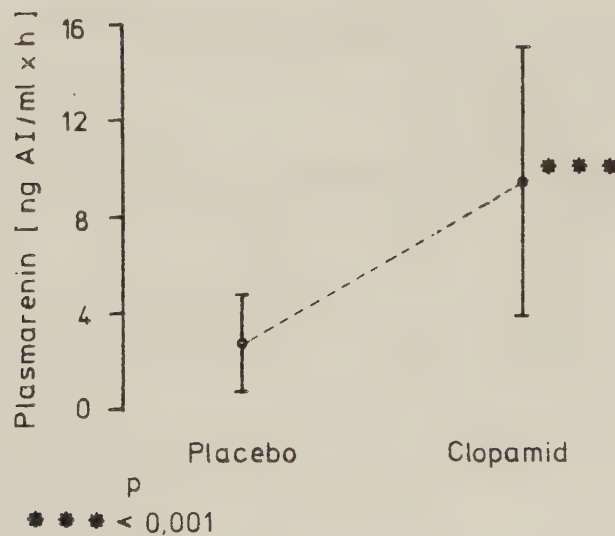


Abb. 6: Plasmareninkonzentration vor und nach Behandlung mit Clopamid.

3.1.7 Ergometeruntersuchung

Am Ende der Placeboperiode stieg der systolische Blutdruck von 145 ± 12 mm Hg in Ruhe auf 230 ± 21 mm Hg während der Ergometerbelastung an. Unter Clopamid stieg der systolische Blutdruck von 135 ± 12 mm Hg auf 218 ± 29 mm Hg während der Ergometerbelastung an. Während der Abfall des systolischen Blutdruckes in Ruhe ($p < 0,05$) und unter Ergometerbelastung ($p < 0,05$) statistisch zu sichern war, war die Differenz zwischen Belastungsblutdruck und Ruheblutdruck unter Placebo- und Clopamidbehandlung gleich (Tab. 2). Die Herzfrequenz stieg in der Placeboperiode während der Ergometerbelastung von 75 ± 13 auf 148 ± 16 Schläge/min an. Die Herzfrequenz nach Clopamidbehandlung stieg von 81 ± 13 auf 147 ± 19 Schläge/min während der Ergometerbelastung an. Während der Ergometerbelastung unterschieden sich die Herzfrequenzwerte nach Placebo- und Clopamidbehandlung nicht. Der Anstieg der Herzfrequenz während der Ergometerbelastung war nach Clopamidbehandlung bei erhöhten Ruheherzfrequenzwerten geringer ($p < 0,05$) (Tab. 1).

	Placeboperiode			Therapieperiode mit Clopamid		
	Ruhe- periode	Ergometer- belastung	Differenz	Ruhe- periode	Ergometer- belastung	Differenz
syst. Blutdruck (mm Hg)	145 ± 12	230 ± 21	85 ± 21	$135 \pm 12^*$	$218 \pm 29^*$	83 ± 24
Herzfrequenz (min^{-1})	75 ± 13	148 ± 16	73 ± 16	81 ± 12	147 ± 19	$66 \pm 17^*$

p

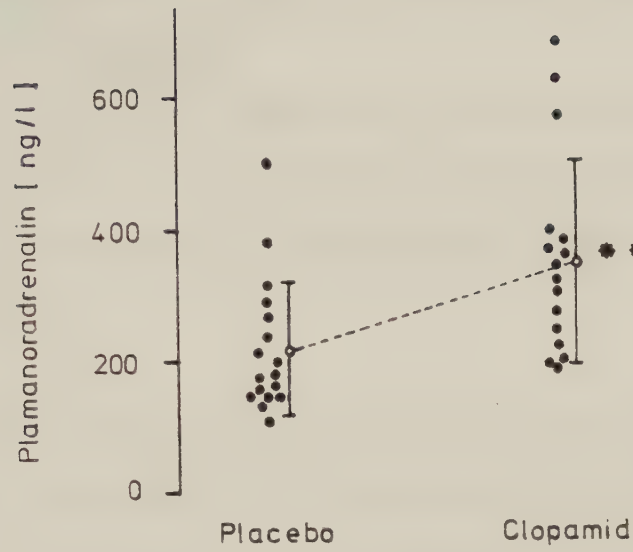
* $< 0,05$

Tab. 1: Herzfrequenz und systolischer Blutdruck in Ruhe, am Ende der Belastung von 200 Watt über 2 min, vor und nach Behandlung mit Clopamid. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen.

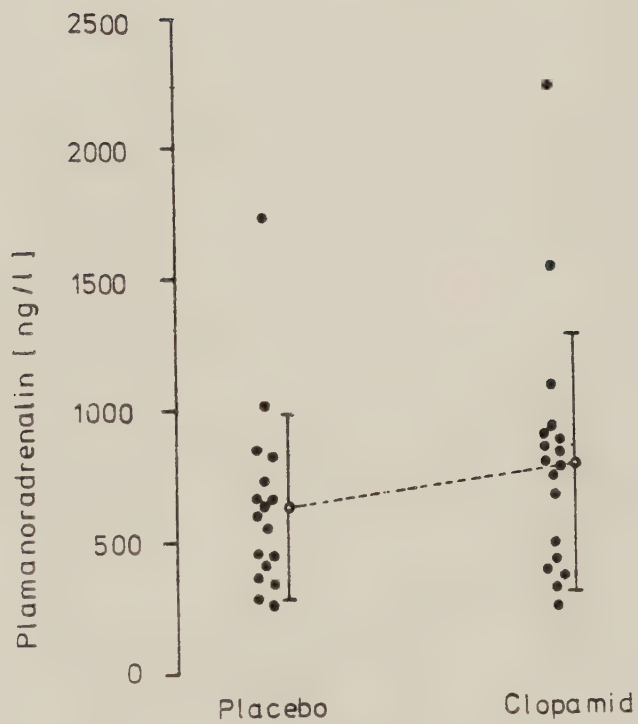
3.1.8 Plasmanoradrenalin in Ruhe und nach Stimulation

Die Plasmanoradrenalin-Werte in Ruhe stiegen von 223 ± 102 ng/l am Ende der Placeboperiode auf 353 ± 157 ng/l nach Clopamidbehandlung erheblich an ($p < 0,001$).

Die stimulierten Plasmanoradrenalin-Werte nach Ergometerbelastung betrugen 635 ± 354 ng/l am Ende der Placeboperiode. Nach Clopamidbehandlung betrugen sie 795 ± 490 ng/l und waren statistisch nicht von denjenigen verschieden, die unter Placebobedingungen gemessen wurden (Abb. 7).



RUHE



ERGOMETERBELASTUNG

p
*** < 0,001

Abb. 7: Plasmanoradrenalinwerte in Ruhe und nach Stimulation vor und nach Behandlung mit Clopamid.

3.1.9 Pressorische Dosis (pDA II) und pressorische Wirkung (pDA II⁻¹) von Angiotensin II

Die am Ende der Placeboperiode ermittelte pDA II betrug im Mittel $8,5 \pm 5,2$ ng/kg x min. Nach Clopamidbehandlung stieg die pDA II auf $17,9 \pm 8,9$ ng/kg x min deutlich an ($p < 0,001$) (Abb. 8).

Die für das Ende der Placeboperiode errechnete pDA II⁻¹ betrug 169 ± 105 µg/kg x min⁻¹. Unter Clopamidbehandlung fiel die pDA II⁻¹ auf 68 ± 29 µg/kg x min⁻¹ ab ($p < 0,001$).

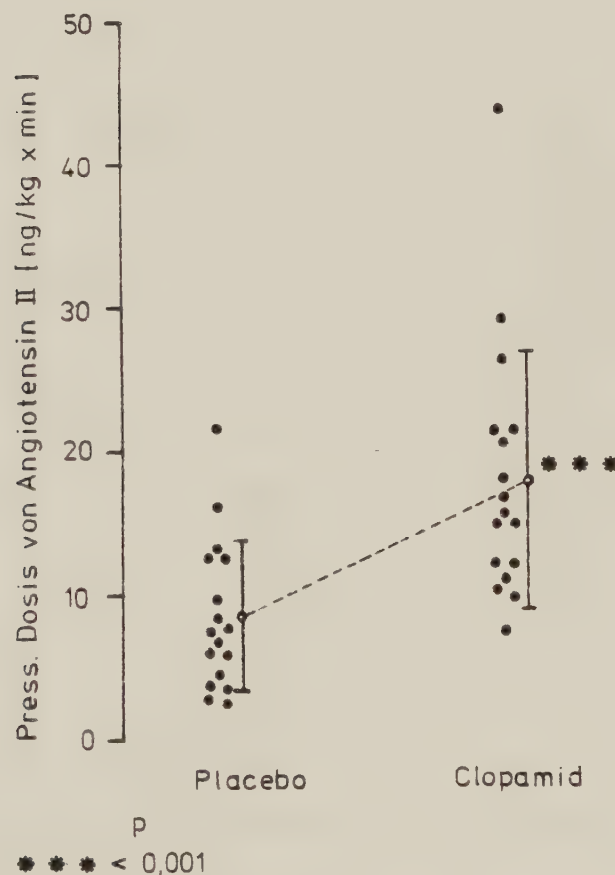


Abb. 8: Pressorische Dosis von Angiotensin vor und nach Behandlung mit Clopamid.

3.1.10 Pressorische Dosis (pDNA) und pressorische Wirkung (pDNA⁻¹) von Noradrenalin

Am Ende der Placeboperiode wurde eine pDNA von 130 ± 56 ng/kg x min ermittelt. Die Clopamidbehandlung führte zu einem deutlichen Anstieg der pDNA auf 264 ± 134 ng/kg x min ($p < 0,001$) (Abb. 9).

Die für das Ende der Placeboperiode errechnete pDNA⁻¹ betrug $9,6 \pm 5,3$ µg/kg x min⁻¹. Nach Clopamid fiel die pDNA⁻¹ auf $4,9 \pm 2,7$ µg/kg x min⁻¹ ab ($p < 0,001$).

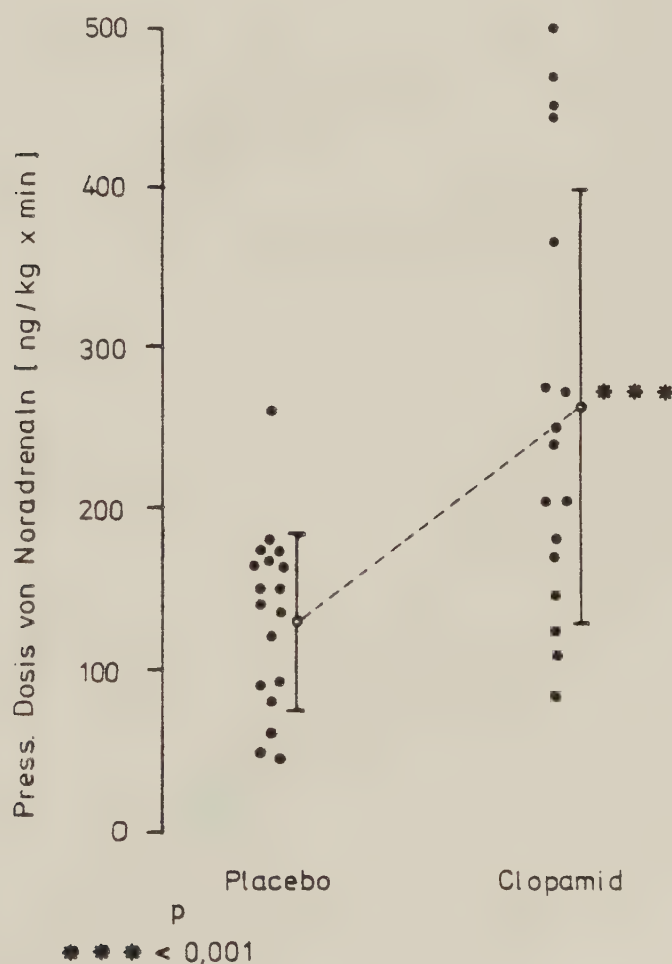


Abb. 9: Pressorische Dosis von Noradrenalin vor und nach Behandlung mit Clopamid

3.1.11 Noradrenalinelimination

Zwischen der Dosis des infundierten Noradrenalin (x) und den jeweiligen Plasmanoradrenalinwerten (y) fanden sich in jedem Einzelversuch nach Placebo- sowie Therapieperiode mit Clopamid eine weitgehend lineare Beziehung (Abb. 10).

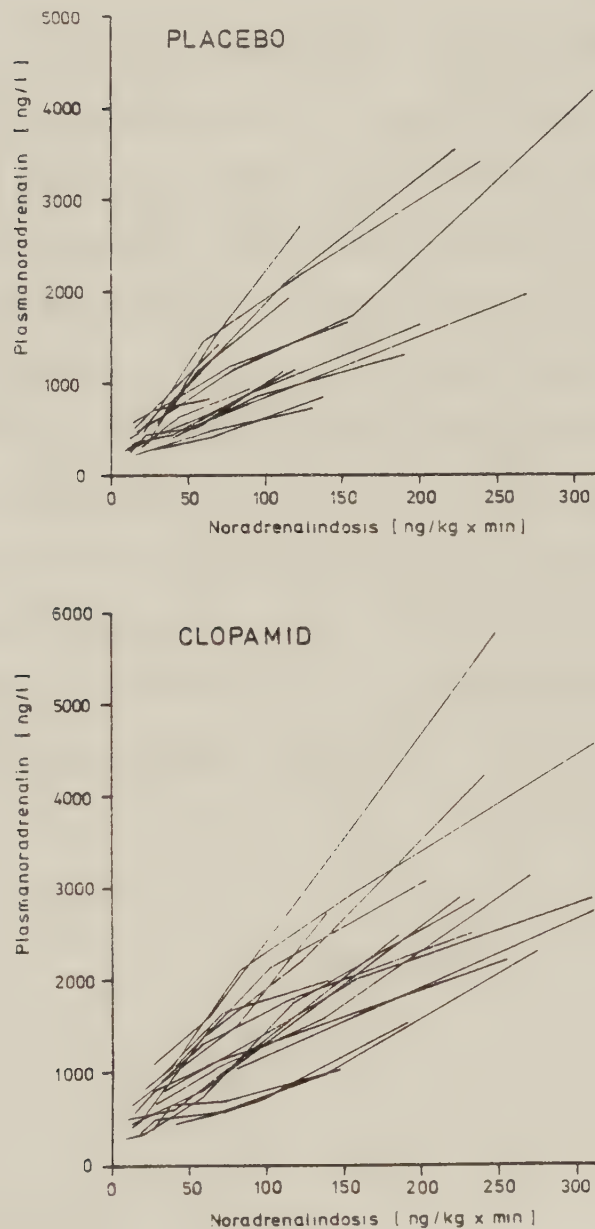


Abb. 10: Beziehungen zwischen Dosis des infundierten Noradrenalin und Plasmanoradrenalin in den Einzelversuchen nach Placebo und

Behandlung mit Clopamid

Die mittlere Steigung der für jeden individuellen Versuch berechneten Regressionsgeraden betrug $10,0 \pm 4,8 \text{ kg} \times \text{min} \times \text{l}^{-1}$ ($n = 16$). Unter Clopamid fand sich eine mittlere Steigung von $11,1 \pm 4,4 \text{ kg} \times \text{min} \times \text{l}^{-1}$. Die mittleren Steigungen waren unter den jeweiligen Versuchsbedingungen untereinander statistisch nicht verschieden.

Auch bei Betrachtung sämtlicher Einzelwerte unter den jeweiligen Versuchsbedingungen fand sich eine ähnliche lineare Beziehung zwischen der Dosis des infundierten Noradrenalin und korrespondierenden Plasmanoradrenalinwerten, sowohl unter Placebobedingungen ($r = 0,86$; $p < 0,001$), als auch unter der Behandlung mit Clopamid ($r = 0,85$; $p < 0,001$). Die Parallelverschiebung dieser in Abbildung 11 dargestellten Regressionsgeraden entspricht den unterschiedlichen Plasmanoradrenalinwerten vor Noradrenalininfusion. Die sehr ähnliche Steigung der Regressionsgeraden zeigt, daß sich die Elimination von infundiertem Noradrenalin aus dem Plasma unter Behandlung mit Clopamid nicht geändert hatte.

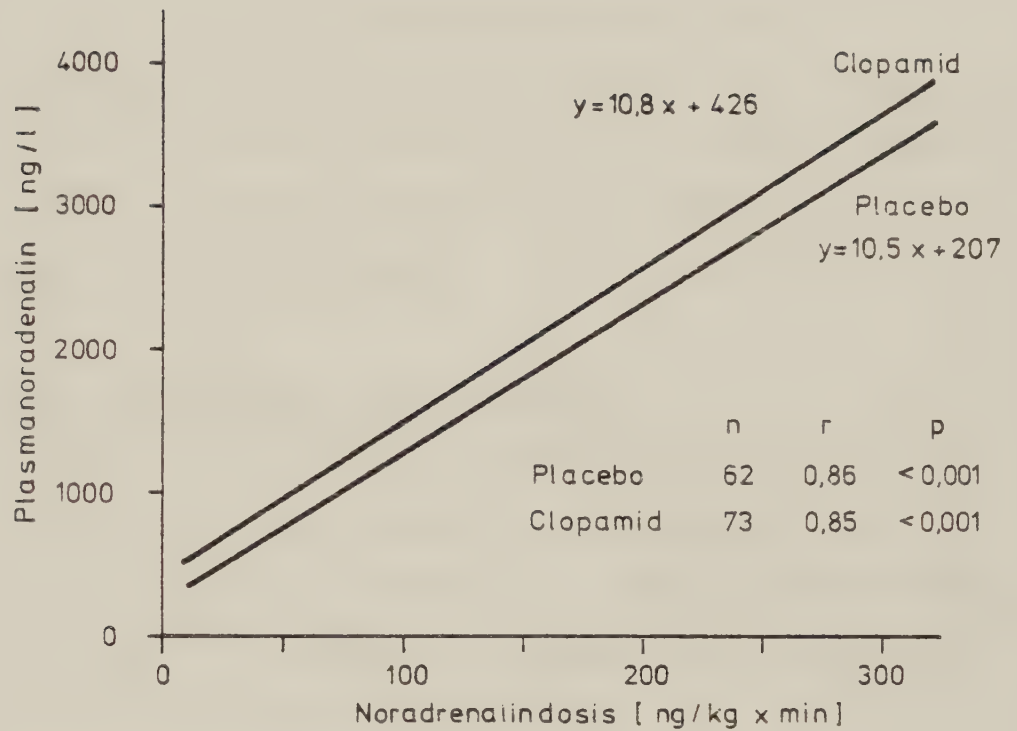


Abb. 11: Beziehung zwischen Dosis des infundierten Noradrenalin-Plasmanoradrenalin, ermittelt aus sämtlichen Einzelwerten der Versuche, unter Placebobedingungen und nach Behandlung mit Clopamid.

3.2 Abhängigkeit der Blutdruckänderungen unter Clopamid von klinischen und laborchemischen Parametern

Um Determinanten für die blutdrucksenkende Wirkung von Clopamid am Ende der 30-minütigen Ruheperiode ($\Delta \text{MAD} = \text{MAD}_{\text{Clopamid}} - \text{MAD}_{\text{Placebo}}$) zu erfassen, wurde die Abhängigkeit verschiedener klinischer und laborchemischer Parameter am Ende der Placeboperiode von ΔMAD in einer Korrelations-Regressions-Analyse geprüft.

3.2.1 Blutdruckänderung und Ausgangsblutdruck

Zwischen ΔMAD in Ruhe und der Höhe des MAD in Ruhe am Ende der Placeboperiode bestand eine enge Beziehung ($r = -0,75$; $p < 0,001$) (Abb. 12). Demnach war der blutdrucksenkende Effekt von Clopamid am größten bei Patienten mit den höchsten Blutdruckwerten während der Placeboperiode.



Abb. 12: Beziehung zwischen Blutdruckänderung nach Therapie mit Clopamid und Ausgangsblutdruck. Messbedingungen: in Ruhe nach 30-minütigem Liegen.

3.2.2 Blutdruckänderung und Ergometeruntersuchung

Zwischen Δ MAD in Ruhe und der Differenz des systolischen Blutdruckes bestand eine positive Beziehung ($r = 0,66$; $p < 0,005$). Somit war unter Clopamidbehandlung die Senkung des Belastungsblutdruckes umso größer, je ausgeprägter die Senkung des Ruheblutdruckes gewesen war.

3.2.3 Blutdruckänderung und Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin und Angiotensin II

Zwischen Δ MAD in Ruhe und der pressorischen Wirkung von Noradrenalin unter Placebobehandlung (pDNA^{-1}) konnte eine lineare Beziehung gesichert werden ($r = -0,58$; $p < 0,02$), so daß gesagt werden kann, der blutdrucksenkende Effekt von Clopamid war umso größer, je ausgeprägter die pressorische Wirkung von Noradrenalin vor Therapiebeginn war (Abb. 13).

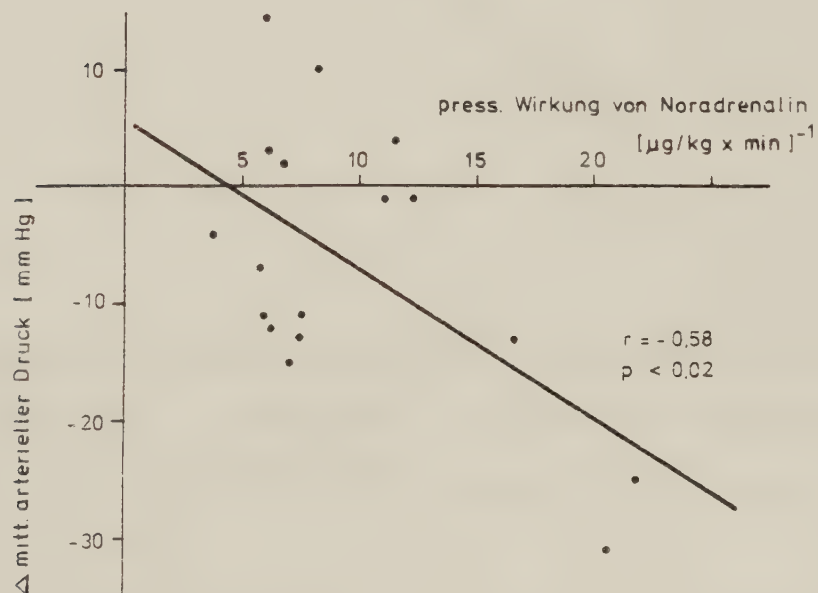


Abb. 13: Beziehung zwischen Differenz des MAD ($\text{MAD}_{\text{Clopamid}} - \text{MAD}_{\text{Placebo}}$) in Ruhe und der pressorischen Wirkung von Noradrenalin.

Zwischen ΔMAD und der Verminderung der pressorischen Wirkung von Noradrenalin unter Clopamid ($\Delta \text{pDNA}^{-1} = \text{pDNA}^{-1}_{\text{Clopamid}} - \text{pDNA}^{-1}_{\text{Placebo}}$) wurde ebenfalls eine enge Beziehung ($r = 0,61$; $p < 0,01$) gefunden. Dies bedeutet, daß der blutdrucksenkende Effekt von Clopamid bei den Patienten am größten war, deren pressorische Wirkung von Noradrenalin unter Clopamidbehandlung am stärksten abgenommen hatte (Abb. 14).

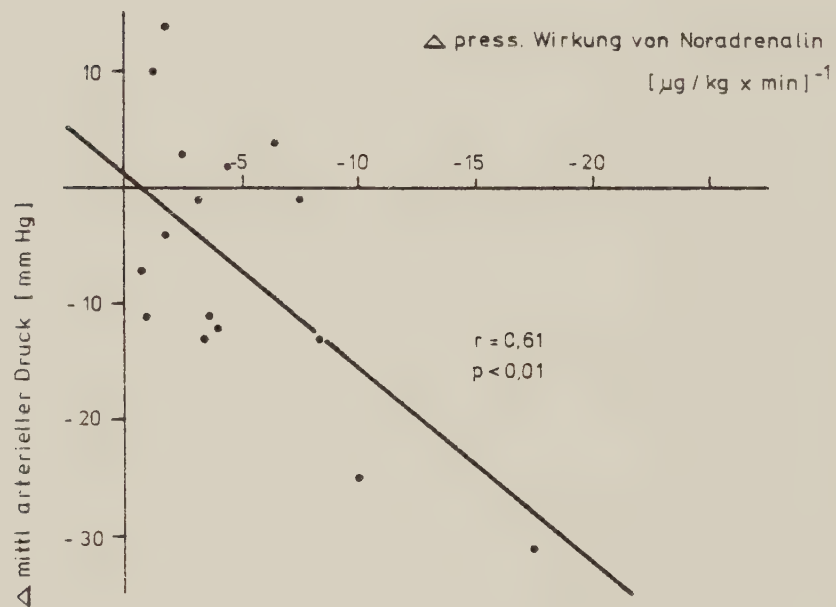


Abb. 14: Beziehung zwischen der Differenz des MAD ($\text{MAD}_{\text{Clopamid}} - \text{MAD}_{\text{Placebo}}$) in Ruhe und der Differenz der pressorischen Wirkung von Noradrenalin ($\text{pDNA}^{-1}_{\text{Clopamid}} - \text{pDNA}^{-1}_{\text{Placebo}}$).

Vergleichbare Beziehungen zwischen ΔMAD und der pressorischen Wirkung von Angiotensin II (pDA II^{-1}) bzw. deren Änderung unter Clopamid konnten nicht nachgewiesen werden.

3.2.4 Blutdruckänderung in Abhängigkeit von Plasmanoradrenalin
und Plasmarenin

Zwischen Δ MAD und dem Plasmanoradrenalin bzw. Plasmarenin während der Placeboperiode bzw. deren Änderung nach Clopamidbehandlung ließen sich keinerlei Beziehungen herstellen.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung des pressorischen Systemes "Sympathikus" unter pharmakologischer Blutdrucksenkung mit einem Diuretikum bei Patienten mit EH zu prüfen. Zu diesem Zweck wurde die Sympathikusaktivität (Plasma-noradrenalinspiegel) und Effektivität (Blutdruckwirksamkeit von exogenem Noradrenalin) vor und nach Behandlung mit dem Diuretikum Clopamid untersucht.

Zusätzlich wurde die Bedeutung eines weiteren pressorischen Systemes, des Renin-Angiotensin-Systemes für die blutdrucksenkende Wirkung des Diuretikums untersucht.

4.1 Blutdruck

Nach vierwöchiger Therapie mit dem Diuretikum Clopamid, in einer Dosierung von 3 x 5 mg/Tag, konnte bei den untersuchten Patienten mit leichter bis mittelschwerer EH keine einheitliche Senkung des Blutdruckes gemessen werden. Lediglich nach einer 30-minütigen Ruheperiode im Liegen konnte ein deutlicher Abfall ($p < 0,05$) des mittleren arteriellen Blutdruckes nach vierwöchiger Gabe von Clopamid nachgewiesen werden. Die Blutdrucksenkung war umso größer je höher der Ausgangsblutdruck in der Placeboperiode war ($r = -0,75$; $p < 0,001$). Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, die nachwiesen, daß es unter Diuretikatherapie zum einen nur bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten, nicht jedoch bei Normotonikern zu einer Blutdrucksenkung kommt (Freis et al. 1958) und zum zweiten das Ausmaß der Blutdrucksenkung von der Höhe des Ausgangsblutdruckes abhängig ist (Cranston et al. 1963, Anderson et al. 1971).

4.2 Wasser- und Elektrolythaushalt, pressorische Wirkung von Angiotensin II, Plasmareninkonzentration

Nach Therapie mit Clopamid kam es zu einer Abnahme des Körpergewichts, des Serum-Kaliums und der pressorischen Wirkung von exogenem Angiotensin II. Es wurde eine Zunahme der Plasmareninkonzentration beobachtet, keine Veränderungen ließen sich bei der Bestimmung der Serum-Natriumkonzentration und der Urinausscheidung von Natrium und Kalium im 24-h-Urin nachweisen.

Es ist umstritten, welche Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes einen Einfluß auf die antihypertensive Wirkung der Diuretika haben. Als relativ gesichert gilt die Vorstellung, daß es in der Frühphase der Diuretikatherapie zu einem hypotensiven Effekt über eine, nur wenige Tage anhaltende, vermehrte Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung kommt, die zu einer Abnahme des Plasmavolumens und des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führt und mit einer Körpergewichtsabnahme einhergeht (Wilson und Freis 1959). Als Folge des Natriumverlustes steigen die Plasmarenin- und Angiotensin II-Spiegel an (Veyrat et al. 1964, Catt et al. 1970). Der maximale antihypertensive Effekt wird bei fortgesetzter Gabe eines Diuretikums nach etwa drei Wochen erreicht (Conway und Palermo 1963). Zu der Frage, ob die initiale Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und des Plasmavolumens nach langfristiger Diuretikatherapie persistiert oder nicht, gibt es in der Literatur keine einheitliche Auffassung (Hollander et al. 1958, Wilson und Freis 1959, Conway und Lauwers 1960, Tarazi et al. 1970, Lund-Johansen 1970, Shah et al. 1978). In einer neueren

Untersuchung, bei der die Natrium- und Kaliumzufuhr kontrolliert war, wurde im chronischen Versuch bei normalem Plasmavolumen eine persistierende Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, eine Erhöhung des Plasmarenins und des Plasmaaldosterones und eine Verminderung des Serum-Kaliums beobachtet (van Brummelen und Schalekamp 1980). Ein Faktor des anhaltenden antihypertensiven Effektes von Diuretika scheint die Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens zu sein. Ausgleich eines Plasmavolumendefizits durch kochsalzfreie Dextranlösung hebt den hypotensiven Effekt eines Diuretikums nicht auf (Winer 1961), während der Ausgleich des extrazellulären Flüssigkeitsdefizits durch einmalige Gabe von 20 - 30 g Kochsalz (Winer 1961) oder durch isotone Glucoselösung zu einem Wiederanstieg des Blutdruckes auf Ausgangswerte führt (Davidov et al. 1969).

In der vorliegenden Untersuchung kam es zu einer einheitlichen Gewichtsabnahme von im Mittel 1,9 kg ($p < 0,001$) und zu einer Zunahme der Plasmareninkonzentration um das Dreifache ($p < 0,001$). Dies läßt vermuten, daß es bei den untersuchten Patienten zu einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens gekommen war. Der durch die Zunahme des Plasmareninspiegels erhöhte endogene Angiotensin II-Spiegel führte zu einer vermehrten Aldosteronsekretion, die die Hauptursache des beobachteten Abfalles des Serum-Kaliums sein dürfte ($p < 0,001$). Die unveränderte Ausscheidung von Natrium und Kalium im Urin ist als Hinweis darauf zu werten, daß die untersuchten Patienten ihre diätetischen Gewohnheiten bezüglich der Natrium- und Kaliumzufuhr während der Versuchsperiode nicht geändert hatten.

Die in der Untersuchung gefundene verminderte pressorische Wirkung von exogenem Angiotensin II unter Clopamid ($p < 0,001$) ließ sich als Folge des erhöhten Plasmaparenins und der damit verbundenen Erhöhung der endogenen Angiotensin II-Spiegel erklären. Zwischen der Plasmapareninkonzentration und der pressorischen Wirkung von exogenem Angiotensin II besteht bei Normalpersonen wie auch bei Patienten mit EH eine inverse Beziehung (Fitz und Valanca 1965, Weidmann 1968, Distler 1969, Chinn und Düsterdieck 1972). Da sich die Plasmapareninkonzentration parallel zum Angiotensin II-Spiegel verhält (Gocke et al. 1969, Chinn und Düsterdieck 1972) ist eine inverse Beziehung zwischen Angiotensin II-Spiegel und pressorischer Wirkung von exogenem Angiotensin II ebenfalls anzunehmen, das heißt, bei Normalpersonen wie auch Patienten mit EH wird eine Veränderung des Angiotensin II-Spiegels durch eine inverse Veränderung der pressorischen Wirkung von Angiotensin II ausgeglichen (Philipp 1978). Korrelationen zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung von Clopamid und der Verminderung der pressorischen Wirkung von exogenem Angiotensin II ließen sich nicht finden. Die Verminderung der pressorischen Wirkung von exogenem Angiotensin II scheint somit keine Bedeutung für die blutdrucksenkende Wirkung von Clopamid zu besitzen.

4.3 Sympathikusaktivität und pressorische Wirkung von exogenem Noradrenalin

In der vorliegenden Untersuchung fanden wir eine ausgeprägte Senkung ($p < 0,001$) der pressorischen Wirkung von exogenem Noradrenalin nach 4-wöchiger Diuretikatherapie. Gleichzeitig

kam es zu einem Anstieg der Plasmanoradrenalinwerte in Ruhe ($p < 0,001$).

Es ist schon lange bekannt, daß Diuretika die Wirkung pressorischer Substanzen vermindern. Eine achttägige Behandlung mit Hydrochlorothiazid an Hunden führte zu einer Abnahme der pressorischen Wirkung verschiedener Dosen von Adrenalin, Noradrenalin und Angiotensin II (Bock und Gross 1959). Unter einer Langzeittherapie mit Thiaziden an Kaninchen und Hunden wurde eine verminderte pressorische Wirkung von Noradrenalin, nicht jedoch gegenüber anderen vasopressorischen Substanzen, beobachtet (Zsoter et al. 1970). An isolierten Rattenaorten beobachtete Philipp et al. 1973, unter dem Einfluß von vier verschiedenen Diuretika eine einheitliche Abnahme der Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin und Angiotensin II.

Eine Diuretikatherapie führt bei normotensiven Menschen auch zu einer Abnahme der Empfindlichkeit von Noradrenalin (Freis et al. 1960, Mendlowitz et al 1960, Eckstein et al. 1964). In einer neueren Untersuchung wurde nach sechswöchiger Behandlung mit Chlorthalidon bei Patienten mit EH eine Abnahme der pressorischen Wirkung von Noradrenalin und eine Blutdrucksenkung beobachtet, während bei Normalpersonen die pressorische Wirkung von Noradrenalin und der Blutdruck unverändert blieben (Weidmann et al. 1980). Die Autoren schlossen daraus, daß der blutdrucksenkende Effekt von Diuretika bei Patienten mit EH durch eine spezifische Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin zustande kommt. Die eigenen Untersuchungsbefunde stützen diese Hypothese.

Es fanden sich in den Korrelations-Regressionsanalysen erstens eine lineare Beziehung zwischen der Senkung des Ruheblutdruckes (Δ MAD) unter Clopamidbehandlung und der individuellen pressorischen Wirkung gegenüber Noradrenalin vor Therapie ($r = -0,58$; $p < 0,02$) und zweitens eine lineare Beziehung zwischen der Senkung des Ruheblutdruckes (Δ MAD) und der Verminderung der pressorischen Wirkung von Noradrenalin unter Clopamid ($r = 0,61$; $p < 0,01$). Die blutdrucksenkende Wirkung von Clopamid hing somit nicht nur von der individuellen Höhe der pressorischen Wirkung von Noradrenalin vor Therapie, sondern auch von der Abnahme der pressorischen Wirkung von Noradrenalin unter Clopamid ab.

Die vorliegenden Befunde stützen die Annahme, daß die spezifische Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin eine wesentliche Determinante der antihypertensiven Wirkung eines Diuretikums ist.

Die Ursachen der Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin unter Diuretikatherapie sind noch weitgehend unklar. Friedmann und Allardyce (1962) sind der Auffassung, daß die Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber Noradrenalin wesentlich von dem Natriumkonzentrationsgradienten (extrazellulär/intrazellulär) abhängt. Mit der Abnahme des Quotienten Na_e/Na_i soll es zu einer Zunahme der Empfindlichkeit kommen und umgekehrt. Es konnte nachgewiesen werden, daß bei Patienten mit arterieller Hypertonie erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentrationen in Nierenarterien vorliegen (Tobian und Binion 1952).

Als Ursache dieser erhöhten intrazellulären Natriumkonzentration wird eine Störung des intra-extrazellulären Natrium- und Kaliumtransportes vermutet, der sich an Erythrozyten (Garay und Meyer 1979) und Leukozyten (Edmondson et al. 1975) und Lymphozyten (Ambosioni et al. 1979) von Patienten mit EH bzw. bei Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung nachweisen ließ. Die Abnahme der pressorischen Wirkung unter Diuretikabehandlung wurde von einigen Autoren durch eine Normalisierung eines zuvor gestörten Natrium-Kaliumtransportes erklärt (Thomas et al. 1975, Poston et al. 1981).

Folkow et al. (1958) sind der Meinung, daß die Änderung der Empfindlichkeit der Blutgefäße auf Veränderungen des Gefäßdurchmessers der präkapillären Widerstandsgefäße zurückzuführen ist. Die Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens könnte zu einer Abnahme des interstitiellen Druckes im Gewebe und damit zu einer passiven Erweiterung der Widerstandsgefäße führen. Diese Erweiterung des Gefäßdurchmessers könnte nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz, in dem der Strömungswiderstand in einem Gefäß umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßdurchmessers steht, bereits per se zu einer verminderten Gefäßempfindlichkeit führen. Bei dieser Betrachtungsweise würde man im Zustand der Vasodilatation eine unspezifische Abflachung der Dosis-Wirkungskurve gegenüber einer pressorischen Substanz bei unveränderter Schwellendosis erwarten (Folkow et al. 1958, Sivertsson 1970). Unter der Behandlung mit Clopamid fand sich eine Parallelverschiebung

der Dosis-Wirkungskurve von Noradrenalin nach rechts, die mit einer Erhöhung der Schwellendosis einherging (Abb. 15).

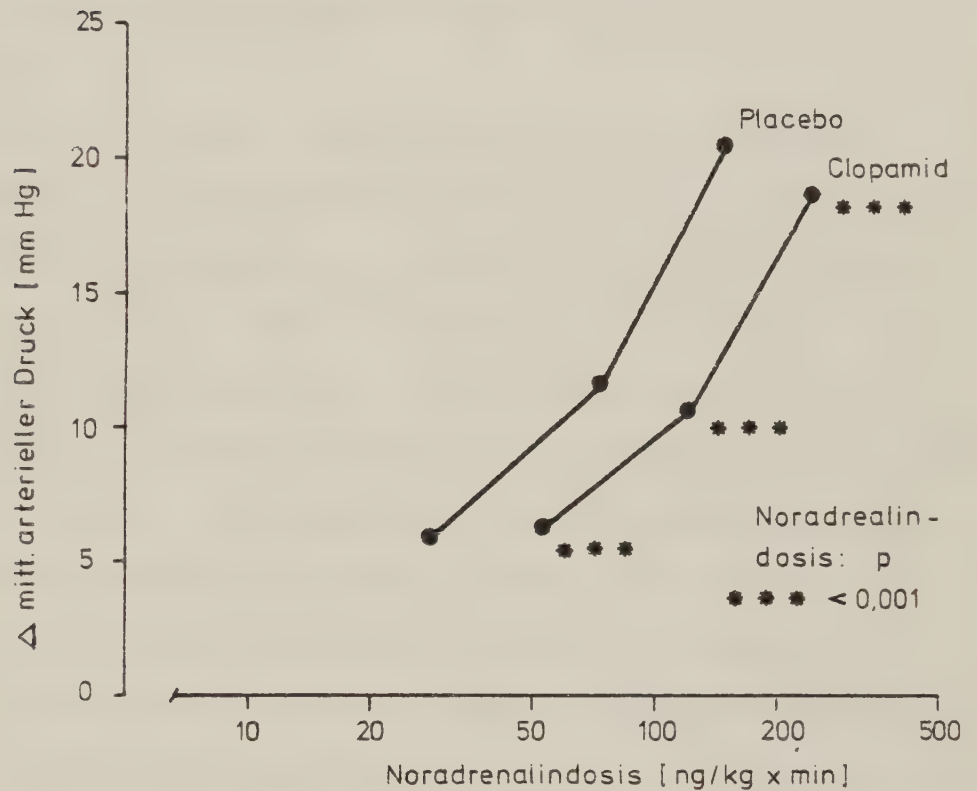


Abb. 15: Veränderung der gemittelten Dosis-Wirkungskurve von exogenem Noradrenalin nach vierwöchiger Therapie mit Clopamid.

Eine solche Veränderung der Dosis-Wirkungskurve ist charakteristisch für eine Sensitivitätsänderung der Gefäßmuskulatur gegenüber einer pressorischen Substanz (Trendelenburg 1963). Die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Veränderungen lassen sich allerdings nicht ohne weiteres als eine Sensitivitätsänderung der Gefäßmuskulatur interpretieren, da die systemische Applikation von Substanzen wie Noradrenalin stets Auswirkungen auf das gesamte kardiovaskuläre System hat.

Bei den untersuchten Patienten ging die Abnahme der pressorischen Wirkung von exogenem Noradrenalin mit einer Zunahme der Sympathikusaktivität einher, wie dies in der Zunahme der Plasmanoradrenalin Spiegel und der Herzfrequenz zum Ausdruck kommt.

Lake et al. (1979) fanden nach siebenwöchiger Therapie mit Hydrochlorothiazid an Patienten mit EH eine dieser Untersuchung vergleichbare Erhöhung der basalen Plasmanoradrenalin Spiegel. Weidmann et al. (1980) beobachteten bei Patienten mit EH nach sechswöchiger Therapie mit Chlorthalidon, ebenfalls eine Abnahme der pressorischen Wirkung von exogenem Noradrenalin, aber im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung keine Veränderung der basalen Plasmanoradrenalin Spiegel. Die Blutdrucksenkung unter Diuretikabehandlung betrug im Mittel 11 % und war somit erheblich größer als in dieser Untersuchung. Die Zunahme der Sympathikusaktivität in der vorliegenden Untersuchung dürfte im wesentlichen durch Barorezeptoren vermittelt worden sein, die durch die Abnahme des peripheren Widerstands unter chronischer Diuretikatherapie stimuliert werden. Die Sensitivität der Barorezeptoren nimmt mit zunehmendem Lebensalter und dem Schweregrad der Hypertonie ab (Korner et al. 1974). Die von Weidmann et al. (1980) untersuchten Patienten waren im Mittel 10 Jahre älter als diejenigen der eigenen Untersuchung, der Schweregrad der Hypertonie war nicht angegeben. Möglicherweise sind hier die Gründe für den fehlenden Anstieg des Plasmanoradrenalins in der Untersuchung von Weidmann et al. zu suchen. Die fehlende Zunahme der Sympathikusaktivität, die dem blutdrucksenkenden Effekt eines Diuretikums entgegenwirkt, würde die wesentlich stärkere Blutdrucksenkung unter Diuretikabehandlung in der Untersuchung von Weidmann et al. im Vergleich zu der vor-

liegenden erklären.

Die Untersuchungen mit Clopamid zeigen, daß eine dynamische Beziehung zwischen pressorischer Wirkung von Noradrenalin und Sympathikusaktivität unter Gabe eines Diuretikums bestehen bleibt. Die blutdrucksenkende Wirkung eines Diuretikums, die mit einer Abnahme der pressorischen Wirkung von Noradrenalin einhergeht, kann offenbar durch eine gegenregulatorische Zunahme der Sympathikusaktivität limitiert werden.

4.4 Noradrenalinelimination

Um Unterschiede der Metabolisierung bzw. neuronalen Aufnahme von exogenem Noradrenalin bei Patienten mit EH unter Diuretikatherapie abschätzen zu können, wurde die Steigung der Regressionsgeraden aus Dosis des infundierten Noradrenalin (x) und Plasmanoradrenalin Spiegel (y), als Maß der Noradrenalinelimination ermittelt.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine Veränderung der Noradrenalinelimination nach Diuretikatherapie gefunden werden.

Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, in denen ebenfalls keine Unterschiede der Noradrenalinelimination bei Normalpersonen und bei Patienten mit EH nach Diuretikatherapie beobachtet wurden (Beretta-Piccoli et al. 1980, Grimm et al. 1980).

Die Änderung der pressorischen Wirkung von Noradrenalin unter Clopamid läßt sich somit nicht durch eine veränderte Elimination von exogenem Noradrenalin aus dem Plasma erklären.

5. Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war es, die Bedeutung der pressorischen Systeme, Sympathikus und Renin-Angiotensin-System, für die blutdrucksenkende Wirkung eines Diuretikums zu untersuchen.

17 Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie, Durchschnittsalter 33,5 Jahre, erhielten das Diuretikum Clopamid in einer Dosis von 3 x 5 mg/Tag über vier Wochen.

Folgende Parameter wurden vor und nach Behandlung gemessen: Blutdruck, Puls, Plasmareninkonzentration, Plasmanoradrenalin Spiegel (vor und nach Ergometerbelastung), die pressorische Wirkung von exogenem Angiotensin II und exogenem Noradrenalin und Noradrenalinelimination aus dem Plasma. Die pressorische Wirkung der Pressorsubstanzen Angiotensin II und Noradrenalin wurde aus Dosis-Wirkungskurven ermittelt.

Bei den untersuchten Patienten kam es unter dem Diuretikum zu keiner einheitlichen Senkung der Blutdruckwerte unter den verschiedenen Meßbedingungen, lediglich der Abfall des MAD in Ruhe war deutlich.

Weiter fand sich unter der Diuretikatherapie eine Abnahme der pressorischen Wirkung von exogenem Angiotensin II und Noradrenalin, des Serum-Kaliums und des Körpergewichts. Es kam zu einer Zunahme der Plasmarenin- und Noradrenalinkonzentration sowie der Herzfrequenz.

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung unter der Diuretikatherapie korrelierte eng mit der individuellen pressorischen Wirkung von Noradrenalin und deren Verminderung unter dem Diuretikum. Eine Beziehung zwischen dem blutdrucksenkenden Effekt des Diuretikums und der pressorischen Wirkung von Angiotensin II fand sich nicht. Die Empfindlichkeit gegenüber exogenem Noradrenalin scheint somit eine wesentliche Determinante der blutdrucksenkenden Wirkung des Diuretikums Clopamid zu sein.

Die Eliminationsgeschwindigkeit von infundiertem Noradrenalin aus dem Plasma blieb unter Diuretikabehandlung unverändert. Somit kann die veränderte Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin unter Clopamid nicht durch einen veränderten Metabolismus von exogenem Noradrenalin erklärt werden.

Die Untersuchungen mit dem Diuretikum zeigen, daß die dynamische Beziehung zwischen pressorischer Wirkung von Noradrenalin und Sympathikusaktivität unter dieser Therapie erhalten bleibt. Die primäre Abnahme der pressorischen Wirkung von Noradrenalin führt zu einer vermutlich kompensatorischen Zunahme der Sympathikusaktivität, wie sie in der Erhöhung der Plasmanoradrenalin Spiegel und der Herzfrequenz zum Ausdruck kommt. Die blutdrucksenkende Wirkung des Diuretikums kann offenbar durch eine gegenregulatorische Zunahme der Sympathikusaktivität limitiert werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- AMBROSIONI, E., TARTAGNI, F., MONTEBUGNOLI, L., MAGNANI, B.:
Intralymphocytic sodium in hypertensive patients:
a significant correlation.
Clin. Sci. 57, 325s-327s (1979)
- ANDERSON, J., GODFREY, B.E., HILL, D.M., MUNRO-FAURE, A.D.,
SHELDON, J.:
A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and
frusemide in the treatment of hypertensive patients.
Quart. J. Med. NS 40, 541-560 (1971)
- BERETTA-PICCOLI, C., WEIDMANN, P., MEIER, A., GRIMM, M.,
KEUSCH, G., GLÜCK, Z.:
Effects of short-term norepinephrine infusion on plasma
catecholamines, renin and aldosterone in normal and hyper-
tensive man.
Hypertension 2, 623-630 (1980)
- BOCK, K.D., GROSS, F.:
Abschwächung pressorischer Wirkungen durch Sali-Diuretica.
Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 238,
339-347 (1959)
- CATT, K.J., CAIN, M.D., COGHLAN, J.P., ZIMMET, P.Z.,
CRAIN, E., BEST, J.B.:
Metabolism and blood levels of angiotensin II in normal
subjects, renal disease and essential hypertension.
Circulat. Res. 26/27, Suppl. II, 177-193 (1970)
- CHINN, R.H., DÜSTERDIECK, G.:
The response of blood pressure to infusion of angiotensin II:
relations to plasma concentrations of renin and angiotensin
II.
Clin. Sci. 42, 489-504 (1972)
- CONWAY, J., LAUWERS, P.:
Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy
with chlorothiazide.
Circulation 21, 21-27 (1960)
- CONWAY, J., PALMERO, H.:
The vascular effect of the thiazide diuretics.
Arch. intern. Med. 111, 203-207 (1963)
- CRANSTON, W.I., JUEL-JENSEN, B.E., SEMMENCE, A.M.,
JONES, R.P.C.H., FORBES, J.A., MUTCH, L.M.M.:
Effect of oral diuretics on raised arterial pressure.
Lancet II, 966-970 (1963)

DA PRADA, M., ZÜRCHER, G.:

Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range.

Life Sci. 19, 1161-1174 (1976)

DAVIDOV, M., GAVRILOVICH, L., MROCZEK, W., FINNERTY, F.A.Jr.:

Relation of extracellular fluid volume to arterial pressure during drug-induced saluresis.

Circulation 40, 349-355 (1969)

DE QUATTRO, V., GHAN, S.:

Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension.

Lancet I, 806-809 (1972)

DISTLER, A.:

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur pressorischen Wirkung von Angiotensin, Tyramin und Noradrenalin bei verschiedenen Hochdruckformen.

Mainz 1969 (Habilitationsschrift)

DISTLER, A., PHILIPP, Th.:

Role of Sympathetic Nervous System in Essential Hypertension

Contr. Nephrol. 23, 150-157 (1980)

ECKSTEIN, J.W., WENDLING, M.G.:

Effect of prolonged treatment with chlorothiazide on cardiovascular response to norepinephrine.

J. Lab. Clin. Med. 64, 853-854 (1964)

EDMONDSON, R.P.S., THOMAS, R.D., HILTON, P.J., PATRICK, J., JONES, N.F.:

Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential hypertension.

Lancet I, 1003-1005 (1975)

FITZ, A.E., VALANCA, U. KIRKENDALE, W.M.:

Angiotensin infusion test (AIT) in normal and hypertensive subjects.

Clin. Res. 13, 206 (1965)

FLÜCKINGER, E., SCHALCH, W., TAESCHLER, M.:

Das neue Salureticum Brinaldix (DT-327).

Schweiz. med. Wschr. 93, 1232-1237 (1963)

FOLKOW, B., GRIMBY, G., THULESIUS, O.:

Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance.

Acta physiol. scand. 44, 255-272 (1958)

FREIS, E.D., WANKO, A. WILSON, I.M., PARRISH, A.E.:

Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patients.

Ann. New York Acad. Sc. 71, 450-458 (1958)

FREIS, E.D., WANKO, A., SCHNAPER, H.W., FROHLICH, E.D.:
Mechanism of the altered blood pressure responsiveness
produced by chlorothiazide.
J. clin. Invest. 39, 1277-1281 (1960)

FRIEDMANN, S.M., ALLARDYCE, D.B.:
Sodium and tension in an artery segment.
Circulat. Res. 11, 84-89 (1962)

GARAY, R.P., MEYER, P.:
A new test showing abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in
erythrocytes of essential hypertensive patients.
Lancet I, 349-353 (1979)

GFELLER, J., SIEGENTHALER, W.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Diuretikum
Chlosudimeprimyl.
Klin. Wschr. 44, 746-748 (1966)

GOCKE, D.J., GERTEN, J., SHERWOOD, L.M., LARAGH, J.H.:
Physiological and pathological variations of plasma
angiotensin II in man. Correlation with renin activity
and sodium balance.
Circulat. Res. 24/25 (Suppl. 1), 131-148 (1969)

GOLDSTEIN, D.S.:
Plasma norepinephrine in essential hypertension.
A study of the studies.
Hypertension 3, 48-52 (1981)

HOLLANDER, W., CHOBANIAN, A.V., WILKINS, R.W.:
Studies on the antihypertensive action of chlorothiazide.
Clin. Res. 6, 21 (1958)

IRVING, M.H., BRITTON, B.J., WOOD, W.G., PADGHAM, C.,
CARRUTHERS, M.:
Effects of beta-adrenergic blockade on plasma catecholamines
in exercise.
Nature 248, 531-533 (1974)

JUCKER, E., LINDEMANN, A., SCHENKER, E.:
Konstitution und salidiuretischer Effekt von 3-sulfamyl-
4-chlor-benzoesäure-Derivaten und verwandte Verbindungen.
Arzneimittel-Forsch. 13, 269-280 (1963)

KORNER, P.I., WEST, M.J., SHAW, J., UTHER, J.B.:
"Steady-state" properties of the baroreceptor-heart rate
reflex in essential hypertension in man.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1, 65-67 (1974)

LAKE, C.R., ZIEGLER, M.G., COLEMAN, M.D., KOPIN, I.J.:
Hydrochlorothiazide-induced sympathetic hyperactivity in
hypertensive patients.
Clin. Pharmacol. Ther. 26, 428-432 (1979)

LUND-JOHANSEN, P.:

Hemodynamic changes in long-term diuretic therapy of essential hypertension.

Acta med. scand. 187, 509-518 (1970)

MENDLOWITZ, M., NAFTCHI, N., GITLOW, S.E., WOLF, R.L.:

The effect of chlorothiazide and its congeners on the digital circulation in normotensive subjects and in patients with essential hypertension.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 88, 964 (1960)

PHILIPP, T.:

Beziehungen zwischen diuretika-induzierten Elektrolytveränderungen und Gefäßreagibilität an isolierten Rattenaorten.

Dissertation, Mainz (1973)

PHILIPP, T., DISTLER, A., CORDES, U.:

Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension.

Lancet II, 959-963 (1978)

POSTON, L., JONES, R.B., RICHARDSON, P.J., HILTON, P.J.:

The effect of antihypertensive therapy on abnormal leucocyte sodium transport in essential hypertension.

Clin. Exp. Hypertension 3 (4), 693-701 (1981)

SHAH, S., KHATRI, I., FREIS, E.D.:

Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics.

Amer. Heart J. 95, 611-618 (1978)

SIVERTSSON, R.:

The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension.

Acta physiol. scand. Suppl. 343, 1-56 (1970)

TARAZI, R.C., DUSTAN, H.P., FROHLICH, E.D.:

Long-term thiazide therapy in essential hypertension.

Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity.

Circulation 41, 709-717 (1970)

THOMAS, R.D., EDMONDSON, R.P.S., HILTON, P.J., JONES, N.F.:

Abnormal sodium transport in leucocytes from patients with essential hypertension and the effect of treatment.

Clin. Sci. mol. Med. 48, 169s-170s (1975)

TOBIAN, L.Jr., BINION, J.T.:

Tissue cations and water in arterial hypertension.

Circulation 5, 754-758 (1952)

TRENDELENBURG, U.:

Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.

Pharmacol. Rev. 15, 225-276 (1963)

- Van BRUMMELEN, P., SCHALEKAMP, M.A.D.H.:
Body fluid volumes and the response of renin and aldosterone to short- and long-term thiazide therapy of essential hypertension.
Acta med. scand. 207, 259-264 (1980)
- VEYRAT, R., de CHAMPLAIN, J., BOUCHER, R., GENEST, J.:
Measurement of human arterial renin activity in some physiological and pathological states.
Canad. med. Ass. J. 90, 215-219 (1964)
- WALTER, U., DISTLER, A.:
Wertigkeit der Bestimmung von Renin und Angiotensin II bei der Hochdruckdiagnostik.
Krankenhausarzt 48, 2-7 (1975)
- WEIDMANN, P., ENDRES, P., SIEGENTHALER, W.:
Plasma renin activity and angiotensin pressor dose in hypertension: correlation and diagnostic implications.
Brit. Med. J. 3, 154-156 (1968)
- WEIDMANN, P., GRIMM, M., MEIER, A., GLÖCK, Z., KEUSCH, G., MINDER, I., BERETTA-PICCOLI, C.:
Cardiovascular pressor reactivity as related to plasma catecholamines: role in the pathogenesis of essential hypertension and in the antihypertensive mechanism of diuretic treatment.
In: Hypertension, Mechanism and Management, edited by T. Philipp and A. Distler, pp. 23-36, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)
- WILSON, I.M., FREIS, E.D.:
Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide.
Circulation 20, 1028-1036 (1959)
- WINER, B.M.:
The antihypertensive action of benzothiadiazines.
Circulation 23, 211-218 (1961)
- ZSOTER, T.T., HART, F., RADDE, I.C.:
Mechanism of antihypertensive action of prolonged administration of hydrochlorothiazide in rabbit and dog.
Circulat. Res. 27, 717-725 (1970)

Tabelle 2: Befunde nach Placebo- und Clopamidbehandlung bei Patienten mit essentieller Hypertonie

Untersuchungsergebnisse n = 17	nach Placeboperiode	nach Therapieperiode mit Clopamid	Statistische Auswertung
3.1.2 Körpergewicht (kg)	78,8 ± 14,2	76,9 ± 14,1	p < 0,001
3.1.3 24-h-Urin			
Natrium (mval)	194 ± 100	180 ± 63	-
Kalium (mval)	82 ± 35	80 ± 28	-
3.1.4 Blutdruck und Herzfrequenz			
RR-Stehen (mmHg)	195 ± 10/108 ± 9	150 ± 17/107 ± 10	p < 0,01 (RR-syst.)
MAD (mmHg)	125 ± 7	122 ± 9	-
RR-Liegen (mmHg)	157 ± 14/98 ± 10	149 ± 13/96 ± 10	-
MAD (mmHg)	118 ± 10	114 ± 9	-
RR-nach 30 min. Ruhe im Liegen (mmHg)	145 ± 12/94 ± 11	135 ± 12/90 ± 9	p < 0,05 (RR-syst.)
MAD (mmHg)	111 ± 10	105 ± 8	p < 0,05
Herzfrequenz-Stehen (min ⁻¹)	92 ± 16	107 ± 19	p < 0,001
Herzfrequenz-Liegen (min ⁻¹)	81 ± 14	88 ± 18	p < 0,05
Herzfrequenz-nach 30 min. Ruhe im Liegen (min ⁻¹)	75 ± 13	81 ± 13	p < 0,001
3.1.5 Serumelektrolyte			
Natrium (mval)	141 ± 5	139 ± 4	-
Kalium (mval)	4,2 ± 0,45	3,2 ± 0,41	p < 0,001
3.1.6 Plasmeninkonzentration			
(ng/AI/ml x h)	2,8 ± 1,9	9,6 ± 5,5	p < 0,001
3.1.7 Ergometeruntersuchung			
syst. RR nach 200 W Belastung (mmHg)	230 ± 21	218 ± 29	p < 0,05
Herzfrequenz nach 200 W Belastung (min ⁻¹)	148 ± 16	147 ± 19	-
3.1.8 Plasmanoradrenalin (ng/l)			
in Ruhe	223 ± 102	353 ± 157	p < 0,001
nach Stimulation	635 ± 354	795 ± 490	-
3.1.9 Pressorische Dosis und pressorische Wirkung von A II			
pDA II (ng/kg x min)	8,5 ± 5,2	17,9 ± 8,9	p < 0,001
pDA II ⁻¹ (µg/kg x min ⁻¹)	169 ± 105	68 ± 29	p < 0,001
3.1.10 Pressorische Dosis und pressorische Wirkung von NA			
pDNA (ng/kg x min)	130 ± 56	264 ± 134	p < 0,001
pDNA ⁻¹ (µg/kg x min ⁻¹)	9,6 ± 5,3	4,9 ± 2,7	p < 0,001
3.1.11 Noradrenalinelimination			
mittl. Steigung der Regres- sionsgeraden (kg x min x l ⁻¹)	10,0 ± 4,8	11,1 ± 4,4	-
Plasma-NA-Werte vor NA-Infusion (ng/l)	222 ± 116	308 ± 148	p < 0,01

LEBENS LAUF

Als Sohn des selbständigen Einzelhandelskaufmanns Rudolf Renschin und seiner Ehefrau Margarete, geb. Pelz, wurde ich, Günter Renschin, am 20. Mai 1948 in Marburg an der Lahn geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wiesbaden von 1954 bis 1959 war ich Schüler der Werner-von-Siemens-Realschule in Wiesbaden. Hier erhielt ich 1965 die mittlere Reife.

1965 folgte eine Lehre als Bauzeichner, die ich im September 1967 mit dem Gehilfenbrief abschloß.

Anschließend begann ich im Oktober 1967 das Studium an der Ingenieurschule Mainz in der Fachrichtung Ingenieurbau. Im Februar 1969 bestand ich die Ingenieur-Vorprüfung, fertigte im Sommer 1970 meine Ingenieurarbeit auf dem Gebiet des Wasserbaus an, legte am 8. Februar 1971 die staatliche Ingenieurprüfung mit Erfolg ab und wurde zum Ingenieur graduiert. Durch die Ingenieurprüfung erlangte ich die allgemeine Hochschulreife.

Im April 1971 begann ich ein Weiterstudium, wobei ich im Sommersemester 1971 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Abteilung für Erziehungswissenschaft und vom Wintersemester 1971/72 bis Wintersemester 1972/73 an der Technischen Hochschule Darmstadt, Fachrichtung allgemeiner Ingenieurbau, studierte.

Im Frühjahr 1973 wechselte ich zur Johannes Gutenberg-Universität Mainz, um dort Medizin zu studieren. 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1976 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und 1978 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Die Ausbildung im praktischen Jahr begann im Frühjahr 1978 im Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier. Aus gesundheitlichen Gründen mußte ich die Ausbildung aussetzen, konnte sie aber im Oktober 1978 an den Universitätskliniken Mainz fortsetzen. 1979 legte ich den mündlichen und schriftlichen Teil des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg ab und bestand damit die Ärztliche Prüfung. Die Approbation als Arzt wurde mir am 22. November 1979 erteilt.

Meine ärztliche Tätigkeit begann ich am 1. März 1980 beim Kuratorium für Heimdialyse und Nierentransplantation e. V. Zentrum Mainz. Ich betreute dort Hämodialysepatienten. Seit Oktober 1981 arbeitete ich zusätzlich in der Nieren- und Hochdruckambulanz der I. Medizinischen Klinik der Universität Mainz. Im Januar 1982 wechselte ich ganz in die I. Medizinische Klinik der Universität Mainz, wo ich drei Monate Stationsdienst versah und seit April 1982 auf der Internen Intensivstation tätig bin.

Seit dem 22. Oktober 1982 bin ich mit meiner Frau Birgit verheiratet.

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Th. Philipp danke ich für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit und Anregungen und Hilfen, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten.

Herrn Dr. H. Zschiedrich bin ich für die Unterstützung bei der Ausführung des experimentellen Teils dieser Arbeit und seine wertvollen Hinweise und kritische Diskussion zu sehr großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. H. Köhler danke ich für die Übernahme der Begutachtung der Arbeit.

Für seine Hilfe bei der Plasmanoradrenalinbestimmung danke ich Herrn Dr. J. B. Lüth.

Frau Diplom-Mathematikerin D. Müller vom Rechenzentrum der Universität Mainz danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Zuletzt sehr lieben Dank meiner Frau Birgit für die sorgfältige Reinschrift dieser Arbeit.

